

Harnblasenkrebs durch 4-Chlor-*o*-toluidin

M. J. Stasik

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin (Direktor: Prof. Dr. H. Kontietzko) der Universität Mainz

Die erste Beschreibung eines Harnblasenkrebses, der durch in der Farbstoffindustrie verwendete aromatische Amine hervorgerufen wurde, ist fast 100 Jahre alt und stammt von dem Frankfurter Chirurgen Rehn (40). Rehn hat als erster den ätiologischen Zusammenhang zwischen der Langzeitexposition gegenüber aromatischen Aminen am Arbeitsplatz und der Entstehung von Harnblasenkarzinomen bei drei von ihm behandelten Patienten erkannt.

Ursprünglich wurde angenommen, daß Anilin selbst krebserzeugend sei. Aber bereits 1898 wies Leichtenstern (23) in dieser Wochenschrift darauf hin, daß ein Nebenprodukt, nämlich das polyzyklische Amin 2-Naphthylamin, das eigentliche Kanzerogen sein könnte. Das ist inzwischen gesichert.

Die lange Zeit gültige wissenschaftliche These, daß Karzinome der Harnblase als Berufskrankheit nur durch polyzyklische (mehrkernige) aromatische Amine (2-Naphthylamin, Benzidin und 4-Aminodiphenyl) verursacht werden, geht auf die experimentelle Pionierforschung von Hueper und Mitarbeitern (17), auf die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie von Case und Mitarbeitern (7) sowie auf Arbeiten von Melick und Mitarbeitern (28) zurück. Andere chemische Karzinogene wurden zunächst nicht entdeckt.

Der Nachweis, daß auch ein monozyklisches (einkerniges) aromatisches Amin, das 4-Chlor-*o*-toluidin (Abbildung 1), Harnblasenkrebs verursachen kann, gelang erst in jüngster Zeit (43).

Industrielle Nutzung

Das erstmals 1870 durch Beilstein und Kuhlberg synthetisierte 4-Chlor-*o*-toluidin (4-COT)

wurde seit 1927 in Deutschland im großtechnischen Maßstab als flüssige »Echtrot-TR-Base« oder Hydrochlorid hergestellt (18). Es war Ausgangsprodukt für die Produktion von Textilfarbstoffen, Pigmenten und Pflanzenschutzmitteln (zum Beispiel Chlordimeform). Chlordimeform, das bei Mensch, Tier und Pflanze zu 4-COT, seinem Hauptmetaboliten, umgewandelt wird, wurde seit 1966 zur Schädlingsbekämpfung im Gemüse-, Obst-, Wein-, Reis- und Baumwollanbau in vielen Ländern (ausgenommen die Schweiz und die Bundesrepublik) eingesetzt (19).

Aufgrund unserer Untersuchungen (43) empfahl die Welternährungsorganisation FAO 1987, Chlordimeform dort nicht anzuwenden, wo es selbst oder seine 4-COT-Rückstände in der Nahrung auftreten können (12). Nach wie vor wird es beim Anbau von Baumwolle eingesetzt.

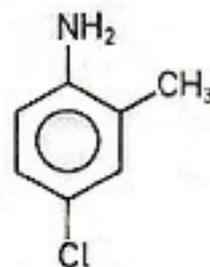


Abb. 1 4-Chlor-*o*-toluidin.

Kinetik

Nach intraperitonealer Injektion von 4-COT betrug die Eliminationshalbwertszeit bei der Ratte 16,5 Stunden (15). Im Urin wurden zwei Metaboliten von 4-COT, 5-Chloranthranilsäure und 4-Chlor-2-methylacetanilid, nachgewiesen. 4-COT und 5-Chloranthranilsäure können zu Glucuroniden und Sulfaten konjugiert werden (21, 22). Hill und